

PREPARATION USING RESIN SYRINGE FILLED WITH MEDICAL LIQUID, AND MANUFACTURE THEREOF

Publication number: JP7231936

Publication date: 1995-09-05

Inventor: FUKUNAGA OSAMU; WATANABE KAZUICHI

Applicant: DAIICHI SEIYAKU CO

Classification:

- International: A61J1/05; A61K9/08; A61K49/04; A61M5/145; A61M5/28;
A61J1/05; A61K9/08; A61K49/04; A61M5/145; A61M5/28;
(IPC1-7): A61M5/145; A61J1/05; A61K9/08; A61K49/04;
A61M5/28

- european:

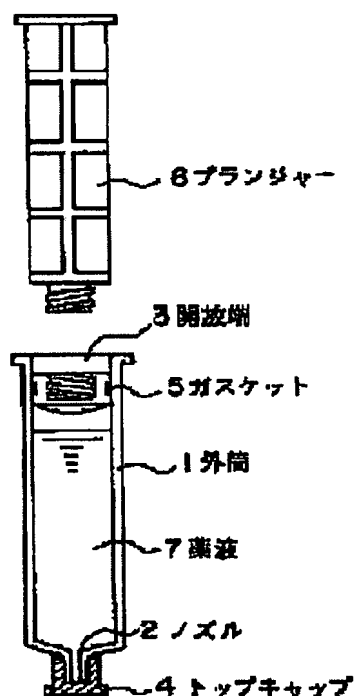
Application number: JP19940026593 19940224

Priority number(s): JP19940026593 19940224

Report a data error here

Abstract of JP7231936

PURPOSE: To prevent degrading in a medical liquid by a method wherein pollutants of an outer cylinder, a top cap mounted on a nozzle part thereof and a gasket mounted on an opening of the outer cylinder are removed and sterilized, silicone oil sterilized is applied on the internal wall of the outer cylinder and the outer cylinder is filled with a medical liquid cleared of microorganisms and foreign matters in an axemic manner. **CONSTITUTION:** An outer cylinder 1, a top cap 4 with a nozzle 2 sealed and a gasket 5 mounted an open end 3 of the outer cylinder on the side opposite to the nozzle 2 is cleaned up by an air cleaning to remove foreign matters and pollutants. Then, a sterilization treatment is performed by an autoclave sterilization or the like. A medical liquid is used to remove the microorganisms and the foreign matters by an axemic filtration method. In this case, multi-stage filtration is preferable. Silicone oil sterilized is applied on the internal of the outer cylinder 1 sterilized in an axemic manner and the top cap 4 sterilized is mounted on the nozzle 2 to fill the medical liquid sterilized at the open end 3 in an axemic manner. Then, the gasket 5 sterilized is mounted on the open end 3.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-231936

(43) 公開日 平成7年(1995)9月5日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 5/145				
A 6 1 J 1/05				
A 6 1 K 9/08	F			
			A 6 1 M 5/ 14	4 8 5 B
			A 6 1 J 1/ 00	3 1 3 Z
			審査請求 未請求 請求項の数 6	O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-26593

(22) 出願日 平成6年(1994)2月24日

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 福永 修

静岡県榛原郡金谷町金谷河原588番地 第一製薬株式会社静岡工場製剤技術センター内

(72) 発明者 渡辺 和一

静岡県榛原郡金谷町金谷河原588番地 第一製薬株式会社静岡工場製剤技術センター内

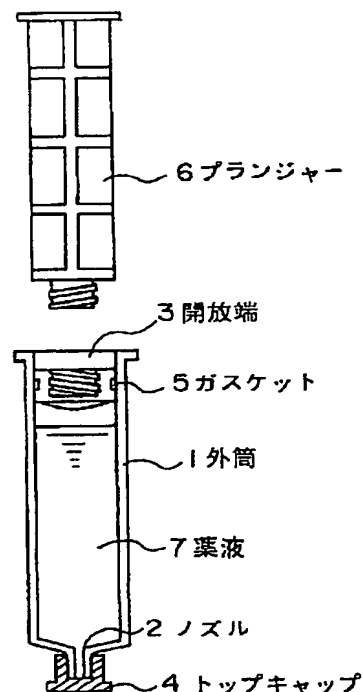
(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【構成】 次の工程(I)~(III)、(I)それぞれ異物その他の汚染物質が除去され、かつ滅菌された、外筒1及びそのノズル2をシールしているトップキャップ4を供給する工程、(II)所定量のろ過除菌済み薬液7を上記外筒内に無菌的に充填する工程、(III)薬液充填後、前記外筒1の開放端に、異物その他の汚染物質が除去され、かつ滅菌されたガスケット5を無菌的に取付けてシリンジを密閉する工程、からなる薬液充填済みプラスチックシリンジ製剤の製造方法。

【効果】 薬液充填状態での加熱滅菌処理を行わないため、薬液の加熱による品質劣化がない。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 開放端 3 及びその対向端のノズル 2 を備えたプラスチック製の外筒 1、ノズル 2 をシールするトップキャップ 4、外筒 1 内に充填された所定量の薬液 7、並びに開放端 3 を密閉して薬液 7 を外筒 1 内に保持し、かつ外筒 1 内で摺動可能なガスケット 5 からなる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤であって、当該外筒 1、トップキャップ 4 並びにガスケット 5 は、それぞれ異物その他の汚染物質の除去及び滅菌がされたものであり、外筒 1 の内壁には滅菌済みのシリコーンオイルが塗布されており、かつ薬液 7 は別途微生物及び異物の除去がされ無菌的に外筒 1 内に充填されたものである薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤。

【請求項 2】 開放端及びその対向端のノズルを備えたプラスチック製の外筒、該ノズルをシールするトップキャップ、並びに該開放端を密閉して薬液を外筒内に保持し、かつ該外筒内で摺動可能なガスケットを有する薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法であって、次の工程 (I) ~ (III)

(I) それぞれ異物その他の汚染物質が除去され、かつ滅菌された、外筒及びそのノズルをシールしているトップキャップを供給する工程

(II) 所定量のろ過除菌済み薬液を上記外筒内に無菌的に充填する工程

(III) 薬液充填後、前記外筒の開放端に、異物その他の汚染物質が除去され、かつ滅菌されたガスケットを無菌的に取付けてシリンジを密閉する工程

からなる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法。

【請求項 3】 開放端及びその対向端のノズルを備えたプラスチック製の外筒、該ノズルをシールするトップキャップ、並びに該開放端を密閉して薬液を外筒内に保持し、かつ該外筒内で摺動可能なガスケットを有する薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法であって、次の工程 (1) ~ (7)

(1) 外筒、トップキャップ及びガスケットから異物及びその他の汚染物質を除去する工程

(2) 外筒、トップキャップ及びガスケットを滅菌する工程

(3) 外筒へ充填すべき薬液中の微生物及び異物をろ過により除去する工程

(4) 外筒の内壁に滅菌されたシリコーンオイルを無菌的に塗布する工程

(5) 外筒の先端にトップキャップを無菌的に取り付ける工程

(6) 外筒内に、その開放端を介し、上記 (3) において微生物及び異物をろ過除去した薬液の所定量を無菌的に充填する工程

(7) 薬液充填後、ガスケットを前記外筒の開放端に無菌的に取付けてシリンジを密閉する工程

からなる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法。

【請求項 4】 請求項 2 又は 3 記載の製造方法により製造されたプラスチック製シリンジ製剤を、プランジャーとともに包装する薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法。

【請求項 5】 充填薬液が、造影剤である請求項 2 ~ 4 のいずれかに記載の薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法。

【請求項 6】 充填薬液が、イオヘキソール水溶液である請求項 2 ~ 4 のいずれかに記載の薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】 本発明は、薬剤充填済みシリンジ製剤及びその製造方法に関し、更に詳細には造影剤、栄養剤、リンゲル液等の注射剤を血管内等に注入するための薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 一般に、容量の大きいシリンジの場合、ガラスでは先端のノズル部の成型が技術的に困難であり、特に高圧の負荷がかかる高速注入用シリンジにおいてはノズル部分の強度が不十分となるという問題がある。

【0003】 そこで、シリンジ容量及びコストの点からガラス製シリンジよりプラスチック製シリンジの使用が好ましい場合がある。しかし、従来は注射処置直前に薬液を充填して用いる未充填滅菌プラスチック製シリンジが使用されていたため処置により多くの時間を要するとともに、汚染及び発熱性物質の混入の危険が大きかった。

【0004】 そのため、最近、あらかじめ薬液を充填した無菌状態のプラスチック製シリンジ製剤が用いられている。かかる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造法としては、例えばバレル（外筒）、ピストン等から微生物や異物を除去した後薬液を外筒中に充填して内容物を封入し、外筒内圧と同等の圧力を加えながらオートクレーブによる加熱滅菌を行うという方法が知られている（特開昭62-194866号公報）。しかしながら、この方法では滅菌を薬液充填後の最終工程において加熱により行っているため、薬液の劣化を招くという問題がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明は、薬液を劣化させることなく薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤を製造する方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 かかる実情において本発明者らは鋭意研究を行った結果、外筒、ガスケット等か

らの微生物や異物の除去・滅菌及び薬液のろ過滅菌の後、シリンジの組立て及び薬液の充填を無菌的に行えば、かかる問題は生じないことを見出し、本発明方法を案出するに至ったものである。

【0007】すなわち本発明は、第1に、開放端3及びその対向端のノズル2を備えたプラスチック製の外筒1、ノズル2をシールするトップキャップ4、外筒1内に充填された所定量の薬液7、並びに開放端3を密閉して薬液7を外筒1内に保持し、かつ外筒1内で摺動可能なガスケット5からなる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤であって、当該外筒1、トップキャップ4並びにガスケット5は、それぞれ異物その他の汚染物質の除去及び滅菌がされたものであり、外筒1の内壁には滅菌済みのシリコンオイルが塗布されており、かつ薬液7は別途微生物及び異物の除去がされ無菌的に外筒1内に充填されたものである薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤に係るものである。

【0008】また、本発明は、第2に、開放端及びその対向端のノズルを備えたプラスチック製の外筒、該ノズルをシールするトップキャップ、並びに該開放端を密閉して薬液を外筒内に保持し、かつ該外筒内で摺動可能なガスケットを有する薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法であって、次の工程(1)～(11)

(1)それぞれ異物その他の汚染物質が除去され、かつ滅菌された、外筒及びそのノズルをシールしているトップキャップを供給する工程

(11)所定量のろ過滅菌済み薬液を上記外筒内に無菌的に充填する工程

(111)薬液充填後、前記外筒の開放端に、異物その他の汚染物質が除去され、かつ滅菌されたガスケットを無菌的に取付けてシリンジを密閉する工程

からなる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法に係るものである。

【0009】更に、本発明は、第3に、開放端及びその対向端のノズルを備えたプラスチック製の外筒、該ノズルをシールするトップキャップ、並びに該開放端をシールして薬液を外筒内に保持し、かつ該外筒内で摺動可能なガスケットを有する薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法であって、次の工程(1)～(7)

(1)外筒、トップキャップ及びガスケットから異物及びその他の汚染物質を除去する工程

(2)外筒、トップキャップ及びガスケットを滅菌する工程

(3)外筒へ充填すべき薬液中の微生物及び異物をろ過により除去する工程

(4)外筒の内壁に滅菌されたシリコンオイルを無菌的に塗布する工程

(5)外筒の先端にトップキャップを無菌的に取り付ける工程

(6)外筒内に、その開放端を介し、上記(3)において微生物

物及び異物をろ過除去した薬液の所定量を無菌的に充填する工程

(7)薬液充填後、ガスケットを前記外筒の開放端に無菌的に取付けてシリンジを密閉する工程

からなる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の製造方法に係るものである。

【0010】第2の発明における工程(1)は、例えば第3の発明における工程(1)、(2)及び(5)からなるものであり、第2の発明における工程(11)は、例えば第3の発明における工程(3)及び(6)からなるものであり、第2の発明における工程(111)は、例えば第3の発明における工程(1)、(2)及び(7)からなるものである。

【0011】以下、第3の発明の各工程ごとに説明する。工程(2)～(7)は、清浄な環境で行うことが必要である。ここでいう清浄な環境とは、例えばFDAの環境基準である浮遊細菌数が3.5個/m³以下、0.5μm以上の微粒子数が100個/ft³以下を満たす程度の環境をいう。各工程は同一の製造室内で行うこともできるが、各々の工程を行う場所を別室に設定し、一の清浄な室で一の工程を行った後、清浄な環境の包装等により保護して他の清浄な室に搬入し、次の工程を行うというような方法を探ることもできる。

【0012】工程(1)は、外筒、トップキャップ及びガスケットを洗浄して、異物及びその他の汚染物質を除去する工程である。洗浄は、清浄な空気によるエア洗浄又は蒸留水による水洗浄により行うことができるが、本工程における作業環境は必ずしも工程(2)～(7)程の清浄さは要求されない。但し、水洗浄の場合にはその後微生物増殖による汚染の可能性が高いため、その後、短時間のうちに湿熱滅菌を行うことが必要である。直ちに湿熱滅菌をすることが困難な場合は、エア洗浄が好ましい。

【0013】工程(2)は、外筒、トップキャップ及びガスケットの表面又は材料中の微生物を滅菌処理により死滅せしめる工程である。滅菌処理はガス滅菌及び加熱滅菌のいずれでもよいが、湿熱オートクレーブ滅菌により行うのが好ましい。

【0014】工程(3)は、薬液中の微生物及び異物を無菌ろ過法により除去する工程である。ここで、無菌ろ過法とは、細菌及び異物を通さない膜を用いて充填用薬液をろ過することにより、無菌的で異物の混入しない薬液を得る方法をいう。本工程は、例えばポアサイズの異なる膜による2以上のろ過を適当に組合わせた多段階ろ過によるのが好ましい。

【0015】工程(4)は、外筒の内壁に、滅菌されたシリコンオイルを無菌的に塗布する工程である。本工程は、外筒内側から接触により塗布する方法、スプレー方式により塗布する方法のいずれによってもよいが、前者によるのがより好ましい。なお、シリコンオイルの滅菌は乾熱滅菌によるのが好ましい。

【0016】工程(5)は、外筒のノズルの先端に工程(2)で滅菌されたトップキャップを、組立て装置により無菌的に取付ける工程である。トップキャップの材質は、ゴムが好ましい。

【0017】工程(6)は、外筒内に、その開放端を介し、工程(3)で微生物及び異物をろ過除去した薬液の所定量を、無菌的に充填する工程である。本工程は、充填装置により常に一定量となるように行われる。

【0018】工程(7)は、薬液充填後、外筒の開放端に工程(2)で滅菌されたガasketを組立て装置により無菌的に取付け、シリンジを密閉する工程である。

【0019】工程(3)で無菌ろ過し、工程(6)で充填される薬液としては、液体状の薬品又は医薬品であれば特に限定されないが、例えば造影剤、栄養剤、リンゲル液等が好ましいものとして挙げられる。これらのうち、造影剤が特に好適である。造影剤の種類は特に問わないが、主として、注入量の多い造影剤の場合やプラスチック製シリンジの使用が必要な造影剤の場合に好適である。その具体的な例としては、イオヘキソール、アミドトリゾ酸、イオラタム酸、ヨードミド、メトリゾ酸、アジピオドン、イオトロクス酸、ヨードキサム酸、イオパミドール、イオキサグル酸等のヨード含有造影剤が挙げられる。

【0020】薬液として造影剤を用いた場合に得られる造影剤充填済みプラスチック製シリンジ製剤は、特に脳血管撮影、選択的血管撮影、四肢血管撮影、デジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、コンピュータ断層撮影、静脈性尿路撮影等における血管内への造影剤の注入に好適に適用できる。

【0021】以上のようにして得られる薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤は、ガasketに取付けるためのブランジャーとともに包装して供給に付することができる。

【0022】

【実施例】以下、一実施例を示す図面と共に本発明を更に説明する。本発明の薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の構成を図1に示す。プラスチック製の外筒1はその一端にノズル2を備え、該ノズル2はトップキャップ4により塞がれている。外筒1の内部には薬液7が充填され、外筒1の他の一端である開放端3はガasket5により密閉されている。ガasket5はブランジャー6を取付けられるようになっており、該ブランジャー6を操作することにより、ノズル2から薬液7を取り出すことができる。

【0023】シリンジの各部品は個別に製造される。外筒1は適当なプラスチック成型法により製造され、トップキャップ4及びガasket5も適当な弾性プラスチック又はゴム材料を所望形状に成型することにより製造される。

【0024】次に、本発明方法の各工程を図2に従って

説明する。

【0025】まず、充填する薬液7を調製するためのイオヘキソール粉末、外筒1、トップキャップ4、ガasket5、シリコンオイル及びブランジャー6からなる必要数量の各種部品等が、ステップ10で受け入れられる。

【0026】次に、ステップ10で受け入れられた薬品及び各種部品類は、ステップ11へ送られ、製品規格に関する品質管理検査及び試験に付される。品質管理検査及び試験ステップ11を通過した後、イオヘキソール粉末、外筒1、トップキャップ4、ガasket5、シリコンオイル及びブランジャー6は、それぞれステップ12、13、14、15、16及び17で在庫情報処理され、それらの情報が記憶される。

【0027】なお、以下の各ステップにおける作業は、ステップ18、19、20、21、22及び23を除き、浮遊細菌数が3.5個/m³以下、0.5μm以上の微粒子数が100個/ft³以下である環境で行った。

【0028】イオヘキソール粉末は、ステップ12からステップ18へ送られて溶解の後ろ過処理され、イオヘキソール水溶液として調製される。ここでのろ過は2段階より成り、第1段階は0.22μmの膜を用いたろ過、第2段階はそれより細かいポアサイズの膜を用いた限外ろ過により分子量10000以上のものが除去される。次いでステップ19でイオヘキソール水溶液が保存された後、試験ステップ20においてその濃度(mg/ml)及びpHを確認し、基準値から外れている場合は調整される。

【0029】外筒1は、ステップ13からエアー洗浄ステップ21へ送られて異物及びその他の汚染物質が除去される。ここでの洗浄は、ヘパフィルター(高性能空気ろ過装置: high efficiency particulate air filter)を通過した清浄な空気の強力な吹き付けにより行われる。

【0030】トップキャップ4及びガasket5は、ステップ14及び15から水洗浄ステップ22及び23へ送られ、多量の蒸留水による洗浄が行われ、異物及びその他の汚染物質が除去される。なお、蒸留水としては、生菌数が100ml当たり10個以下であり、微粒子数は10μm以上の微粒子が1ml当たり20個以下、かつ25μm以上の微粒子が1ml当たり2個以下の基準を満たすものを用いた。

【0031】外筒1、トップキャップ4及びガasket5は、上記の洗浄ステップ21、22及び23からそれぞれの高圧蒸気(オートクレーブ)滅菌ステップ24、25及び26へ送られ、そこで加圧及び加湿下、120℃以上に加熱され生存微生物が死滅・除去される。

【0032】シリコンオイルは、ステップ16から乾熱滅菌ステップ27に送られ、そこで170℃以上に加熱されて生存微生物が死滅・除去される。

【0033】外筒1は、高圧蒸気滅菌ステップ24からシリコンオイル塗布ステップ29へ送られ、乾熱滅菌ステップ27を経たシリコンオイルが、予め定められた外筒

内壁の一部にのみ無菌的に接触塗布される。

【0034】シリコンオイルを塗布された外筒 1 のノズル 2 には、ステップ30において、高圧蒸気滅菌ステップ25を経たトップキャップ 4 が無菌的に取付けられる。

【0035】一方、試験ステップ20を経たイオヘキソール水溶液は、ろ過滅菌ステップ28へ送られ、0.22 μ m の膜を用いたろ過に付され、微生物及び異物が除去される。

【0036】次いで、シリコンオイルを塗布されトップキャップ 4 を取付けられた外筒 1 及びろ過滅菌処理されたイオヘキソール水溶液は、充填ステップ31へ送られ、無菌的な環境下で、外筒 1 中に所定量のイオヘキソール水溶液が充填される。

【0037】充填ステップ31でのイオヘキソール水溶液の充填に続く打栓ステップ32において、無菌的な環境下で、外筒 1 の開放端 3 に高圧蒸気滅菌ステップ26を経たガスケット 5 が打栓され、外筒 1 は密閉される。

【0038】この段階で、製造ラインの各種工程における不良製品、例えばトップキャップ又はガスケットを備えていないようなシリンジ外筒や、不適切に配置されたもの等を選出して排除する機構が採られている。

【0039】打栓後、薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤は、ステップ33で検査に付され、検査を通過し

ないものは不合格としてステップ38で排除され、検査を通過したものはステップ34においてブランジャー 6 とともに包装される。包装後、検査ステップ35及び貯蔵ステップ36を経由してステップ37で輸送される。

【0040】

【発明の効果】本発明方法では、薬液充填前に薬液をろ過滅菌及び各種部品類を加熱滅菌処理し、その後無菌操作によりシリコンオイル塗布、トップキャップ取付、充填及びガスケット打栓を行うことにより、従来法のような薬液充填状態での加熱滅菌処理を行わないため、薬液の加熱による品質劣化がない。

【図面の簡単な説明】

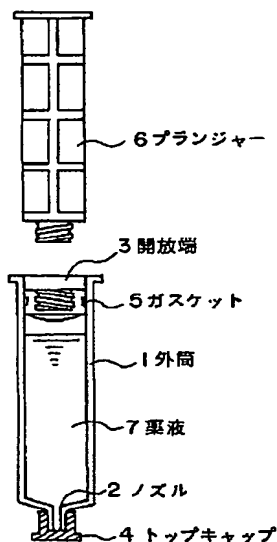
【図 1】本発明の製造方法により製造される薬液充填済みプラスチック製シリンジ製剤の構成を示す図である。

【図 2】本発明の製造方法の一実施例を示す図である。

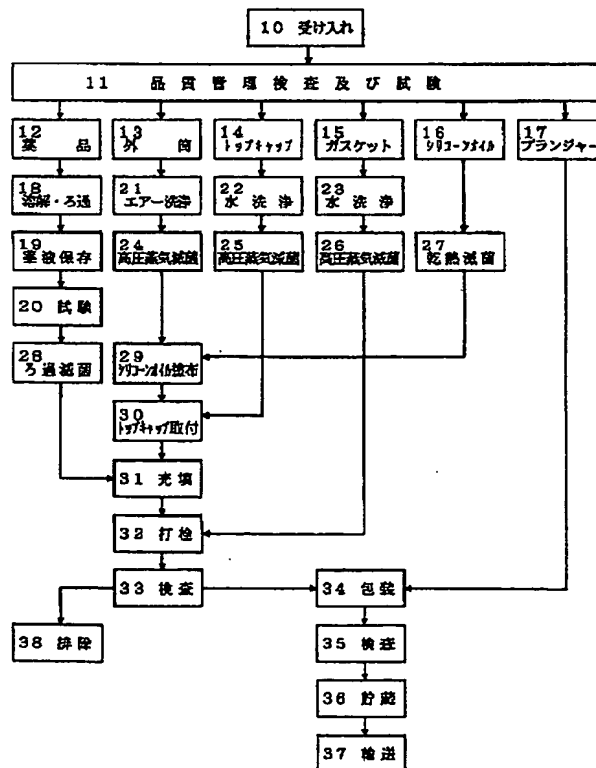
【符号の説明】

- 1 外筒
- 2 ノズル
- 3 開放端
- 4 トップキャップ
- 5 ガスケット
- 6 ブランジャー
- 7 薬液

【図 1】



【図 2】





フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 61 K 49/04

A 61 M 5/28

識別記号

庁内整理番号

F I

K

技術表示箇所